



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8500548**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nitrodiarylsulfoxide-derivaten, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede farmaceutische en pesticide preparaten met dergelijke verbindingen erin als werkzaam bestanddeel.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07C 147/14, A61K 31/04, A61K 31/10, A01N 33/22.
- ⑦1 Aanvrager: Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T. te Boedapest, Hongarije.
- ⑦4 Gem.: Ir. G. Jacobson c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

- ②1 Aanvraag Nr. 8500548.
- ②2 Ingediend 27 februari 1985.
- ③2 Voorrang vanaf 29 februari 1984.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 81384 .
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 16 september 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nitrodiarylsulfoxide-derivaten, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede farmaceutische en pesticide preparaten met dergelijke verbindingen erin als werkzaam bestanddeel.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe nitrodiarylsulfoxide-derivaten, op een werkwijze voor de bereiding ervan alsmede op farmaceutische en pesticide preparaten met als werkzaam bestanddeel dergelijke derivaten erin. Meer in het
 5 bijzonder heeft de uitvinding betrekking op nieuwe nitrodiarylsulfoxide-derivaten met formule 1 van het formuleblad, waarin

R^1 halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen is,
 R^2 waterstof, halogeen, alkyl met 1-6 koolstofatomen,
 10 alkoxy met 1-6 koolstofatomen, of fenyl of fenylthio, eventueel gesubstitueerd door een of meer gelijke of verschillende halogeen (halogenen) en/of nitro-groep(en) voorstelt.

Volgens een ander aspect van de uitvinding gaat het
 15 om het verschaffen van een werkwijze voor de bereiding van nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin R^1 en R^2 de bovenvermelde betekenissen hebben, door reductie van een aarylsulfonylhalogenide met formule 2 van het formuleblad, waarin R^1 de bovenvermelde betekenis heeft, en

20 X^1 halogeen is, met een alkalimetaalsulfiet, waarna het verkregen aarylsulfinaat met formule 3 van het formuleblad, waarin R^1 de bovenvermelde betekenis heeft, en M een alkalimetaal is,

25 wordt behandeld met een zuur, gevolgd door behandeling van het verkregen aarylsulfinezuur met formule 4 van het formuleblad, waarin R^1 de bovenvermelde betekenis heeft, of het aarylsulfinaat met formule 3 van het formuleblad, waarin R^1 en M de bovenvermelde betekenissen hebben, met een
 30 halogeneringsmiddel, gevolgd door omzetting van het verkregen nieuwe aarylsulfinylhalogenide met formule 5 van het formuleblad, waarin R^1 de bovenvermelde betekenis heeft en X^2 halogeen is, met een benzeenderivaat met formule 6 van het formuleblad, waarin R^2 de bij formule 1 gedefinieerde betekenis

heeft, in aanwezigheid van een metaalhalogenidekatalysator van het Lewis-zuurtype.

De nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad zijn farmaceutisch werkzaam en kunnen in het bijzonder worden gebruikt in de veterinaire therapie, bijvoorbeeld als nematociden, taeniciden, enzovoorts, en bij voorkeur als anthelmintica, en bezitten vervolgens pesticide, bijvoorbeeld acaricide, fungicide, antimicrobiële en herbicide, bij voorkeur insecticide werking.

De verbindingen met formule 1 zijn verder waardevolle tussenproducten bij de bereiding van andere nieuwe en bekende, biologisch werkzame aromatische sulfoxidederivaten, zoals benzimidazool en gesubstitueerde diaminosulfoxidederivaten met anthelmintica en fungicide werking, bijvoorbeeld Oxfendazool. Zij kunnen worden bereid uit de overeenkomstige verbindingen volgens de uitvinding door omzetting met een aminederivaat, vervolgens door reductie en koppeling met een carbaminezuurderivaat.

Verbindingen met formule 1 van het formuleblad zijn nieuw. In de tot nu toe bekende nitro-gesubstitueerde diarylsulfoxiden waren de nitrogroepen gebonden aan een van de fenylringen in ortho- of para-positie ten opzichte van de sulfoxidegroep, terwijl de andere substituenten verschillend waren van die in de verbinding volgens de uitvinding, zowel ten aanzien van kwaliteit, aantal en positie ten opzichte van de sulfoxidegroep; terwijl de enige bekende verbinding met een o-nitrogroep ongesubstitueerd was. De structureel verwante, bekende diarylsulfoxiden werden in het algemeen bereid volgens een andere procedure, dat wil zeggen oxidatie van de overeenkomstige diarylsulfiden [Ber. 41, 2836 (1908), J. Am. Chem. Soc. 1381 (1948)].

In de formule 1 van het formuleblad stellen R^1 en R^2 als halogeen fluor, chloor, broom of jood voor, bij voorkeur chloor; terwijl onder alkoxy met 1-6 koolstofatomen wordt bedoeld elke onvertakte of vertakte alkoxygroep, bijvoorbeeld methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec.-butoxy, isobutoxy, n-pentoxy, isopentoxy, n-hexyloxy, iso-hexyloxy, etc., bij voorkeur methoxy. In de definitie van R^2 slaat de term "alkyl met 1-6 koolstofatomen" op onvertakte

vertakte alkylgroepen, bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec.-butyl, isobutyl, tert.-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl, etc.

In de verbindingen met formule 3 van het formuleblad, waarin M een alkalimetaal is, slaat M bij voorkeur op kalium of natrium.

In de verbindingen met formule 2 en 5 van het formuleblad, waar X^1 en X^2 halogeen voorstellen, slaan deze op fluor, chloor, broom of jood, bij voorkeur chloor.

De tussenproducten met formule 5 van het formuleblad zijn nieuwe verbindingen, terwijl hun bereiding eveneens valt binnen de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding.

De reductie van de aarylsulfonylhalogeniden met formule 2 van het formuleblad met alkalimetaalsulfieten wordt bij voorkeur uitgevoerd in een waterig medium, onder gebruikmaking van het alkalimetaalsulfiet in een geringe overmaat, bij voorkeur in een hoeveelheid van 1,1-4 mol op 1 mol aarylsulfonylhalogenide. De reductie wordt uitgevoerd bij 20-35°C, bij voorkeur bij 22-28°C. De reductie wordt bij voorkeur uitgevoerd onder milde alkalische omstandigheden bij een pH van 7-9, bij voorkeur 7,5-8,5, bijvoorbeeld door toevoeging aan het reactiemengsel van een alkalimetaalbicarbonaat, alkalimetaalcarbonaat of alkalimetaalhydroxide en wel tegelijk. Alternatief kunnen de bovengenoemde middelen aan het reactiemengsel worden toegevoegd voorafgaande aan de toevoeging van het reductiemiddel. De alkalimetaalcomponenten van de bovengenoemde reagentia zijn bij voorkeur identiek aan het alkalimetaal van het als reductiemiddel gebruikte alkalimetaalsulfiet. De bovengenoemde alkalische stoffen fungeren ook als zuurbindend middel. De alkalimetaalbicarbonaten, carbonaten of hydroxiden kunnen worden gebruikt hetzij in een vaste vorm hetzij in de vorm van een verzadigde waterige oplossing of tegelijkertijd in beide vormen.

De zuurbehandeling van de verbindingen met formule 3 van het formuleblad wordt bij voorkeur uitgevoerd met behulp van een sterk mineraal zuur, bij voorkeur geconcentreerd waterig zoutzuur, zwavelzuur, etc. Het minerale zuur wordt bij voorkeur in een overmaat gebruikt. Het na hydrolyse verkregen aarylsulfinezuur is zeer zuiver (heeft een zuiverheid

van ten minste 98%) en stabiel in tegenstelling tot de vroeger langs verschillende methoden bereide arylsulfinezuren. Verbindingen met formule 4 van het formuleblad worden in zeer hoge opbrengst verkregen, welke opbrengst aanzienlijk
5 hoger is dan de opbrengst, die tot nu toe kon worden verkregen onder toepassing van de bekende methoden /Houben-Weyl, 9, 3077.

Zowel de arylsulfinaten met formule 3 als de arylsulfinezuren met formule 4 kunnen worden omgezet met een
10 halogeneringsmiddel onder oplevering van het overeenkomstige arylsulfinylhalogenide met formule 5 van het formuleblad. Als halogeneringsmiddel kan een anorganisch of organisch halogeneringsmiddel worden gebruikt. Anorganische halogeneringsmiddelen zijn bijvoorbeeld de verbindingen van zwavel
15 en fosfor met halogeen of met halogeen en zuurstof. Typische voorbeelden van deze verbindingen zijn thionylchloride, fosfortrichloride, fosgeen, fosforpentachloride, fosforoxychloride en een combinatie van fosforoxychloride en chloor. Organische halogeneringsmiddelen zijn organische zuurhalogeniden, zoals oxalylchloride. De arylsulfinylhalogenide met
20 formule 5 van het formuleblad zijn nieuwe verbindingen, die aanzienlijk stabiel zijn dan de verschillend gesubstitueerde arylsulfinylhalogeniden uit de stand der techniek.

Tijdens de reactie van de verbindingen met formule
25 5 van het formuleblad met de verbindingen met formule 6 van het formuleblad kan als metaalhalogenidekatalysator van het Lewis-zuurtype elke katalysator worden genomen, die wordt gebruikt bij de Friedel-Crafts-acylering, bijvoorbeeld bij voorkeur aluminiumtrichloride. Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de reactie worden verbindingen met formule 5
30 van het formuleblad omgezet met de verbindingen met formule 6 van het formuleblad zonder isolatie, direct na elimineren van het halogeneringsmiddel. De metaalhalogenidekatalysator van het Lewis-zuurtype wordt bij voorkeur gebruikt in een hoeveelheid van 1,1-1,8 mol op 1 mol arylsulfinylhalogenide met
35 formule 5 van het formuleblad. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en 80°C, bij voorkeur 25°C en 42°C.

Volgens de werkwijze van de uitvinding worden de
40 nieuwe nitrodiarylsulfoxiden in hoge zuiverheid (ten minste

85 005 48

98%) en in een hoge opbrengst (90-96% ten opzichte van het overeenkomstige arylsulfinezuur, en ca. 85% ten opzichte van het overeenkomstige arylsulfonylhalogenide) verkregen. De werkwijze volgens de uitvinding kan gemakkelijk worden uit-
5 gevoerd, zelfs op industriële schaal.

De reactiemengsels kunnen volgens gebruikelijke technieken worden opgewerkt, bijvoorbeeld extractie, filtratie, verdamping, precipitatie met water, eliminatie van het oplosmiddel of de overmaat reagentia, decanteren, etc.

10 De verbindingen met formule 1 van het formuleblad kunnen desgewenst worden onderworpen aan verdere zuivering, bijvoorbeeld omkristallisatie. De voor het omkristalliseren gebruikte oplosmiddelen worden gekozen afhankelijk van de oplosbaarheid en de kristallisatie-eigenschappen van de om
15 te kristalliseren verbinding.

De werkzame verbindingen met formule 1 van het formuleblad kunnen worden verwerkt voor therapeutische toepassingen. De uitvinding heeft derhalve ook betrekking op farmaceutische preparaten met als werkzaam bestanddeel ten
20 minste één verbinding met formule 1 van het formuleblad vermengd met farmaceutische dragers en/of excipiëntia. Voor dit doel gebruikelijke dragers, die geschikt zijn voor parenterale en enterale toediening, alsmede andere toevoegsels kunnen worden gebruikt. Als dragers kunnen vaste of vloeibare
25 verbindingen worden gebruikt, bijvoorbeeld water, gelatine, lactose, zetmeel, pectine, magnesiumstearaat, stearinezuur, talk, plantaardige oliën, zoals pindaolie, olijfolie, etc. De verbindingen kunnen worden verwerkt tot gebruikelijke farmaceutische preparaten, bijvoorbeeld in een vaste (bolvormige en rechthoekige pillen, dragees, bijvoorbeeld harde
30 gelatinecapsules) of vloeibare toestand (injecteerbare olieachtige of waterige oplossingen of suspensies). De hoeveelheid van de vaste drager kan binnen ruime grenzen worden gevarieerd, doch deze ligt bij voorkeur tussen 25 mg en 1 g.
35 De preparaten kunnen eventueel gebruikelijke farmaceutische toevoegsels bevatten, zoals conserveermiddelen, bevochtigmiddelen, zouten voor het instellen van de osmotische druk, buffers, smaak- en geurstoffen.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen eventueel

verbindingen met formule 1 van het formuleblad bevatten in combinatie met andere bekende werkzame bestanddelen. De eenheidsdoseringen, die gekozen worden, zijn afhankelijk van de wijze van toediening. De farmaceutische preparaten worden
5 bereid onder toepassing van gebruikelijke technieken, waarbij zeven, mengen, granuleren, samenpersen of oplossen van de werkzame bestanddelen. De verkregen preparaten worden vervolgens onderworpen aan verdere conventionele behandelingen, zoals sterilisatie.

10 Voor toepassing als pesticiden worden de verbindingen met formule 1 van het formuleblad verwerkt tot gebruikelijke preparaten, bijvoorbeeld oplossingen, emulsies, oplosbare poeders, suspensies, poedervormige preparaten, aerosolpreparaten, suspensie- en emulsieconcentraten, poeders voor
15 zaaddressing. De verbindingen kunnen worden gebruikt voor het impregneren van natuurlijke en synthetische materialen, en kunnen worden verwerkt tot microcapsules, onder gebruikmaking van polymere stoffen en materialen, geschikt voor het bekleden van zaden, of in preparaten, die zijn voorzien van
20 brandbare vulling, zoals rookpatronen, bakken, spiralen en warme of koude nevelpreparaten, die kunnen worden aangebracht door ULV (ultra-laag-volume) techniek.

De pesticidepreparaten kunnen op op zichzelf bekende wijze worden bereid, bijvoorbeeld door het vermengen van
25 de werkzame bestanddelen met dragers, dat wil zeggen vloeibare oplosmiddelen, onder druk vloeibaar gemaakte gassen en/of vaste dragers. Desgewenst kunnen aan het systeem ook oppervlakteactieve stoffen, emulgeermiddelen en/of dispergeermiddelen en/of schuimmiddelen worden toegevoegd. Wanneer
30 als drager water wordt gebruikt, kan men ook gebruik maken van organische oplosmiddelen als co-solvent. De vloeibare oplosmiddelen zijn in hoofdzaak aromatische verbindingen, zoals xyleen, toluen of alkylnaftalenen; gechloreerde aromatische of gechloreerde alifatische koolwaterstoffen, zoals
35 chloorbenzeen, chloorethyleen of methyleenchloride; alifatische koolwaterstoffen, zoals cyclohexaan of paraffinen, zoals minerale oliefracties, alsmede alcoholen, zoals butanol of glycol en de ethers en ester ervan; ketonen, zoals aceton, methylethylketon, methyilisobutylketon of cyclohexanon; sterk
40 polaire oplosmiddelen, zoals dimethylformamide, dimethyl-

85 0 0 5 4 8

sulfoxide en water. Onder vloeibaar gemaakte gassen als dragers kunnen bijvoorbeeld worden genoemd aerosoldrijfmiddelen, zoals gehalogeneerde koolwaterstoffen, butaan, propaan, stikstof en kooldioxide. Als vaste dragers kan men
5 noemen bijvoorbeeld natuurlijke fossiele poeders, bijvoorbeeld kaoline, kleiaarde, talk, kalksteen, kwarts, attapulgiëet, montmorilloniet of diatomeeënaarde, terwijl als synthetische fossiele poeders sterk gedispergeerde silicinezuur, aluminiumoxide en silicaten in aanmerking komen. Als dragers
10 voor granulaten kan men gebruik maken van bijvoorbeeld gebroken en gefractioneerde natuurlijke stenen, bijvoorbeeld calciet, marmer, puimsteen, sepioliet, dolomiet, en granulaten van anorganische en organische poeders, zoals granulaten bereid uit organische materialen, bijvoorbeeld zaagsel,
15 kokosnootschillen, maiskolf en tabaksstelen. Als emulgeermiddelen en/of schuimmiddelen kunnen niet-ionogene en anionogene emulgeermiddelen worden gebruikt, zoals polyoxyethyleen vetzuurethers, polyoxyethyleen vetzure alcohol-ethers, bijvoorbeeld alkylarylpolyglycolether, alkylsulfonaten, alkylsulfaten, arylsulfonaten en proteïnehydrolysaten,
20 terwijl als disperseermiddelen bijvoorbeeld lignine, sulfietafvalvloeistoffen en methylcellulose kunnen worden genomen.

De pesticidepreparaten volgens de uitvinding kunnen als kleefmiddelen carboxymethylcellulose, natuurlijke en synthetische, poedervormige, korrelige of latex-achtige polymeren, bijvoorbeeld acaciagom, polyvinylalcohol, polyvinylacetaat, enzovoorts, bevatten.

De pesticidepreparaten volgens de uitvinding kunnen verder diverse pigmenten bevatten, zoals anorganische pigmenten, bijvoorbeeld ijzeroxide, titaanoxide, ferrocyaan
30 blauwe en organische pigmenten, bijvoorbeeld alizarine, azometaalftalocyanine pigmenten, alsmede microvoedingsstoffen, bijvoorbeeld ijzer, mangaan, boor, koper, kobalt, molybdeen en zinkzouten.

35 De pesticidepreparaten bevatten in het algemeen 0,1-95 gew.%, bijvoorbeeld 0,5-90 gew.% werkzaam bestanddeel.

De werkzame bestanddelen kunnen worden toegepast in de vorm van commerciële preparaten en/of daaruit bereide

voor toepassing gereede preparaten.

De werkzame bestanddeelconcentratie van de voor toepassing gereede preparaten, bereid uit de commerciële pesticidepreparaten, kunnen binnen ruime grenzen variëren en komen
5 daarin voor in het algemeen in een hoeveelheid tussen 0,000 000 1 en 95 gew%, bij voorkeur 0,01-10 gew.%.

De wijze van toediening is telkens afhankelijk van het specifieke preparaat, dat wordt gebruikt.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand
10 van de volgende niet-limitatieve voorbeelden.

VOORBEELD I

Natrium-4-chloor-3-nitro-benzeensulfinaat

Aan een oplossing van 24 g natriumbicarbonaat in 30 ml water werd 71,8 g (0,57 mol) vast, watervrij natrium-
15 sulfiet toegevoegd. Aan de homogene oplossing werd een mengsel van 58,4 g (0,228 mol) 4-chloor-3-nitro-benzeensulfonylchloride en 24 g natriumbicarbonaat geleidelijk in verloop van 2 h bij 23-25°C toegevoegd. Na voltooiing van de toevoeging werd de suspensie gedurende 4 h bij 23-25°C geroerd
20 en vervolgens werd 200 ml tolueen gedurende 15 min bij 35°C toegevoegd. Dan werd het mengsel afgekoeld tot 23-25°C onder roeren. Het product werd afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd.

Hierbij werd 56 g natrium-4-chloor-3-nitro-benzeensulfinaat verkregen. Volgens de kaliumpermanganaat-analytische methode bevatte het product 85% van het werkzame bestanddeel en 15% water.

Opbrengst: 90% van de theorie.

VOORBEELD II

30 4-Chloor-3-nitro-benzeensulfinezuur

Het natriumzout, bereid volgens voorbeeld I, werd opgelost in 300 ml water bij 40°C en bij dezelfde temperatuur gefiltreerd. Het filtraat werd afgekoeld tot 10-15°C, vervolgens met 100 ml geconcentreerd waterige zoutzuuroplossing
35 onder grondig roeren aangezuurd, tot 5°C afgekoeld, gefiltreerd, waarbij het verkregen product bij een temperatuur, die de 40°C niet overschreed, werd gedroogd.

Hierbij werd 43 g wit, kristallijn 4-chloor-3-nitro-benzeensulfinezuur verkregen.

Zuiverheid: 99%

Smeltpunt : 10-103°C.

- 5 Opbrengst gebaseerd op het sulfonylchloride: 85% van de theorie.

VOORBEELD III

Fenyl-(4-chloor-3-nitrofenyl)sulfoxide

- a) 36 g (0,1625 mol) 4-chloor-3-nitro-benzeensul-
10 finezuur, bereid volgens voorbeeld II, 75 ml benzeen en
15,1 ml thionylchloride werden met elkaar vermengd. Het
reactiemengsel werd gedurende een uur gekookt en vervolgens
onder vacuum bij een temperatuur beneden 60°C gedestilleerd.
Aan het residu werden twee verdere 25 ml porties benzeen
15 toegevoegd, terwijl het oplosmiddel telkens verwijderd werd.
Aan het residu met een gewicht van ca. 40 g ($n_D^{24} = 1,6240$),
dat het ruwe 4-chloor-3-nitro-benzeensulfinylchloride is,
werd 20 ml dichloorethaan toegevoegd, gevolgd door toevoe-
ging van 28,2 g (0,21 mol) aluminiumchloride onder koelen
20 bij een temperatuur beneden 40°C. Daarna werd 35 ml benzeen
aan het mengsel bij 40°C in verloop van een half uur toege-
voegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 h bij 40°C ge-
roerd, dan met 50 ml benzeen verdund, vervolgens uitgegoten
in een mengsel van 100 g ijs en 50 ml water, waarbij ten-
25 slotte de organische fase met 50 ml benzeen werd geëxtra-
heerd. De gecombineerde benzeenfasen werden met behulp van
5 g houtskool ontkleurd, gefiltreerd en het oplosmiddel uit
het filtraat onder vacuum geëlimineerd.

- Hierbij werd 45 g wit fenyl-(4-chloor-3-nitro-
30 fenyl)sulfoxide verkregen.

Smeltpunt: 86-87°C.

Zuiverheid: 98% (volgens de hoge druk-vloeistofchromatogra-
fie).

Opbrengst: 96% van de theorie.

- 35 b) Er werden met elkaar vermengd 36 g (0,1625 mol)
4-chloor-3-nitro-benzeensulfinezuur, bereid volgens voorbeeld
2, 20 ml dichloorethaan, 13,5 ml (22 g, 0,185 mol) thionyl-
chloride en 0,1 ml triethylamine. Het sulfinezuur loste ge-

leidelijk op, onder gasontwikkeling. Het reactiemengsel werd gedurende een uur tot 50°C verhit, vervolgens tot 5-10°C afgekoeld, waarna aan de oplossing 28,2 g (0,21 mol) aluminiumchloride werd toegevoegd, waarbij erop gelet werd, dat de
5 temperatuur van het reactiemengsel niet boven 40°C uit kwam. Daarna werd aan het mengsel bij 40°C in verloop van een half uur 35 ml benzeen toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 h bij 40°C geroerd, vervolgens met 50 ml benzeen verdund en dan uitgegoten op een mengsel van 100 g ijs en
10 50 ml water. De organische fase werd afgezonderd en de waterige fase werd geëxtraheerd met 50 ml benzeen. De verenigde benzeenfasen werden ontkleurd met 5 g actieve koolstof, gevolgd door filtratie, waarna uit het filtraat het grootste deel van het benzeen door destillatie onder vacuum werd ver-
15 wijderd nadat een vaste stof was neergeslagen. Daarna werd het achtergebleven benzeen met methanol verwijderd en wel onder atmosferische druk, zodat het reactiemengsel 60-70 ml methanol bevatte. De oplossing liet men vervolgens langzaam afkoelen. Bij 40-50°C was de kristallisatie begonnen. Op het
20 moment, dat het product een dikke kristalbrij gaf, werd 100 ml water met een temperatuur van 40-50°C aan het mengsel toegevoegd bij 40-50°C, aanvankelijk bij een lage snelheid. De losse, fijn verdeelde suspensie werd onder krachtig roeren tot 15-20°C afgekoeld, gefiltreerd en gedroogd.
25 Hierbij werd 45 g van de gewenste verbinding verkregen. De fysische eigenschappen van het product waren identiek met die van het product, bereid volgens variant a).

VOORBEELD IV

Fenyl-(4-chloor-3-nitrofenyl)sulfoxide.

30 23 g (0,08 mol) 84,7% natrium-4-chloor-3-nitrobenzeensulfinaat, bereid volgens voorbeeld I, werd opgelost in 50 ml benzeen. Aan de oplossing werden 9,2 ml (0,112 mol) fosfortrichloride en 10 ml benzeen toegevoegd bij een temperatuur beneden 30°C en onder krachtig roeren in verloop van
35 ca. 1,5 h. Het mengsel werd nog eens gedurende 2,5 h bij 22-25°C geroerd, waarna de benzeenoplossing van het sulfinylchloridederivaat werd gedecanteerd of onder vacuum gefiltreerd. Van de verkregen oplossing werd het oplosmiddel

onder vacuum verwijderd, waarna de destillatie werd herhaald met twee 20 ml porties benzeen. Het lichtgele olieachtige sulfinylchloridederivaat ($n_D^{24} = 1,6250$) werd verdund met 18 ml benzeen, gevolgd door toevoeging aan de suspensie van
5 11,34 g (0,085 mol) aluminiumchloride in 18 ml benzeen bij een temperatuur beneden 15°C. Na voltooiing van de toevoeging liet men de temperatuur van het reactiemengsel opkomen tot 40°C, op welke temperatuur het reactiemengsel gedurende 2 h werd geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens uitgegoten
10 op 100 ml ijswater. De afgezonderde waterige fase werd met 25 ml benzeen geëxtraheerd. De verenigde benzeenfasen werden ontkleurd met behulp van actieve kool, gefiltreerd en vervolgens werd het filtraat onder vacuum ingedampt.

Hierbij werd 21 g van de gewenste verbinding ver-
15 kregen.
Smeltpunt: 86-87°C.
Opbrengst: 95% van de theorie.

VOORBEELD V

(4-Chloor-3-nitrofenyl)-4-methylfenylsulfoxide
20 Aan ca. 40 g benzeen- en thienylchloride-vrij 4-chloor-3-nitrobenzeensulfinylchloride, bereid volgens voorbeeld III, werd 100 ml tolueen en vervolgens 28,2 g (0,21 mol) aluminiumchloride toegevoegd bij 20°C onder koelen. Het reactiemengsel werd gedurende 2,5 h bij 35°C geroerd en ver-
25 volgens op de in voorbeeld III behandeld.

Hierbij werd 42 g van de gewenste verbinding ver-
kregen.
Smeltpunt: 82-84°C.
Opbrengst: 87% van de theorie.

VOORBEELD VI

30 (4-Chloor-3-nitrofenyl)-4-chloorfenylsulfoxide
De in voorbeeld V beschreven procedure werd herhaald, met dien verstande, dat in plaats van tolueen chloorbenzeen werd gebruikt, en het reactiemengsel gedurende 4 h
35 bij 50°C werd geroerd. Hierbij werd de titelverbinding verkregen in een opbrengst van 89%.
Smeltpunt: 110-112°C.

VOORBEELD VII

Fenyl-(4-methoxy-3-nitrofenyl)sulfoxide

4-Methoxy-3-nitrobenzeensulfonylchloride (smeltpunt: 66°C) werd gereduceerd met natriumsulfiet op de in voorbeeld I beschreven wijze, waarna het natrium-4-methoxy-3-nitrobenzeensulfinaat op de in voorbeeld IV beschreven wijze verder werd behandeld.

Hierbij werd de titelverbinding verkregen in een opbrengst van 88%. Smeltpunt: 135-137°C.

10

VOORBEELD VIII

2-Chloor-5-nitrobenzeensulfinezuur

321 ml (4,7 mol) chloorsulfonzuur en 79 g (0,5 mol) 4-chloor-nitrobenzeen werden gedurende 6 h bij 130°C geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot beneden 10°C en uitgegoten op 750 ml ijswater. Het mengsel werd bij kamertemperatuur afgefiltreerd, waarna de stof op het filter werd verzameld en met ca. 2 l water zuurvrij gewassen. Het verkregen ruwe 2-chloor-5-nitrobenzeensulfonylchloride werd onderworpen aan de volgende reactiestappen zonder zuivering. Er werden 118 g (0,935 mol) watervrij natriumsulfiet en 20 g natriumbicarbonaat opgelost in 250 ml water, waarna aan de aldus verkregen oplossing een mengsel van het ruwe 2-chloor-5-nitrobenzeensulfonylchloride en 20 g natriumbicarbonaat in verloop van 1 h bij een temperatuur van 23-25°C werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 h geroerd bij een temperatuur van 23-25°C, waarna na de toevoeging van 200 ml tolueen het reactiemengsel nog eens 15 min werd geroerd. Het mengsel werd geroerd bij 25°C en de stof werd afgefiltreerd en vervolgens met 100 ml tolueen gewassen. Het verkregen natrium-2-chloor-5-nitrobenzeensulfinaat werd opgelost in 400 ml water bij 40°C, waarna de oplossing werd vermengd met 200 ml tolueen. Het onoplosbare deel werd afgefiltreerd, waarna de tolueenfase van het filtraat werd afgezonderd. De waterfase werd afgekoeld tot 10°C, met 100 ml geconcentreerd waterige zoutzuuroplossing aangezuurd, en de gevormde kristallen werden geroerd, bij 10°C afgefiltreerd en gedroogd. Hierbij werd 61 g 2-chloor-5-nitrobenzeensulfinezuur verkregen. Opbrengst: 55% van de theorie gebaseerd

8500548

op het 4-chloor-nitrobenzeen.

Smeltpunt: 128-130°C.

Zuiverheid: 98% (volgens de kaliumpermanganaat-analytische methode).

5

VOORBEELD IX

Fenyl-(2-chloor-5-nitrofenyl)sulfoxide

26 g (0,1625 mol) 2-chloor-5-nitrobenzeensulfine-
zuur werd gemengd met 60 ml benzeen en 36 ml thionylchlo-
ride. Het reactiemengsel werd gedurende 1 h gekookt. Vervol-
10 gens werd de in voorbeeld III beschreven procedure gevolgd,
met dien verstande, dat in plaats van benzeen dichloorethaan
werd gebruikt voor verdunning en extractie.

Hierbij werd 40 g fenyl-(2-chloor-5-nitrofenyl)sulf-
oxide verkregen in de vorm van een witte microkristallijne
15 stof.

Smeltpunt: 150-152°C.

Zuiverheid: 97% (volgens de hoge druk-vloeistofchromatogra-
fie).

Opbrengst : 85% van de theorie.

20

VOORBEELD X

4-(4-Chloor-3-nitrobenzeensulfinyl)-bifenyl

De procedure van voorbeeld V werd herhaald, met
dien verstande, dat in plaats van tolueen bifenyl werd ge-
bruikt. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst
25 van 90%.

Smeltpung: 98-99°C.

VOORBEELD XI

4-(4-Chloor-3-nitrofenylthio)-fenyl-(4-chloor-3-nitrofenyl)-
sulfoxide

30 36 g (0,1625 mol) 4-chloor-3-nitrobenzeensulfine-
zuur, bereid volgens voorbeeld II, 35 ml benzeen, 10,5 ml
(0,143 mol) thionylchloride en 0,1 g watervrij ferrichloride
werden gedurende een uur gekookt. Aan de oplossing werd bij
een temperatuur beneden 40°C 28,2 g (0,21 mol) aluminium-
35 chloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 h
bij 40°C geroerd, waarna de in voorbeeld III beschreven pro-

85 0 0 5 4 8

cedure werd gevolgd. Het verkregen olieachtige product werd opgelost in heet aceton, waarna aan de oplossing een kleine hoeveelheid waterig methanol werd toegevoegd, waarbij de afgescheiden olie werd opgelost in heet aceton en wederom met waterig methanol behandeld. Het olieachtige deel werd afgezonderd. Na toevoeging van aceton werd de gewenste verbinding in kristallijne vorm verkregen.

Hierbij werd 11,4 g van de titelverbinding verkregen.

Opbrengst : 30% van de theorie
Smeltpunt : 144-146°C.

VOORBEELD XII

(4-Chloor-3-nitrofenyl)-4-methoxyfenylsulfoxide

Het reactiemengsel met daarin 4-chloor-3-nitrobenzeensulfinylchloride, bereid op de wijze als in voorbeeld III, variant b) beschreven, werd bevrijd van thionylchloride door destillatie onder vacuum. Aan het residu werd 50 ml dichloorethaan en 21,6 g anisol toegevoegd, waarna het mengsel werd afgekoeld tot -5°C en bij welke temperatuur 33,4 g aluminiumchloride portiegewijze werd toegevoegd onder waarborging, dat de temperatuur van het mengsel 20°C niet overschreed. Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 4 h op 20°C gehouden, op 300 ml ijswater uitgegoten, met dichloorethaan geëxtraheerd, waarna het oplosmiddel uit de organische oplosmiddelfase onder vacuum werd verwijderd.

Hierbij werd 46,5 g (4-chloor-3-nitrofenyl)-4-methoxyfenylsulfoxide verkregen.

Opbrengst : 92% van de theorie.

Smeltpunt : 124-126°C.

VOORBEELD XIII

(4-Chloor-3-nitrofenyl)-4-fluorfenylsulfoxide

Aan ca. 40 g ruwe, benzeen- en thionylchloride-vrije 4-chloor-3-nitrobenzeensulfinylchloride, bereid volgens een der varianten van voorbeeld III, werd 90 ml fluorbenzeen toegevoegd, gevolgd door toevoeging van 33,6 g aluminiumchloride onder koelen. Het reactiemengsel werd gedurende 5 h bij 55°C geroerd en vervolgens op de in voorbeeld III

85 00548

beschreven wijze behandeld, met dien verstande, dat het reactiemengsel niet werd verdund met benzeen.

Van de gewenste verbinding werd 42 g verkregen.

Opbrengst : 86% van de theorie.

5 Smeltpunt : 84-85°C.

VOORBEELD XIV

(4-Broomfenyl)-(4-chloor-4-nitrofenyl)sulfoxide

Aan ca. 40 g ruw 4-chloor-3-nitrobenzeensulfinylchloride, bereid volgens een der varianten van voorbeeld III, 10 werd 100 ml broombenzeen toegevoegd. Onder koelen werd 33,6 g aluminiumchloride aan het mengsel toegevoegd, welk mengsel vervolgens gedurende 3 h bij 50°C werd geroerd en verder op de in voorbeeld III beschreven wijze behandeld, behalve dat 15 aan het reactiemengsel, na uitgieten in water, benzeen werd toegevoegd en de overmaat broombenzeen uit het reactiemengsel door destillatie bij 60-70°C onder een druk van 30-40 mmHg werd verwijderd.

Hierbij werd 54,5 g van de gewenste verbinding verkregen.

20 Opbrengst : 93% van de theorie.

Smeltpunt : 138-140°C.

VOORBEELD XV

4-Chloorfenyl-(2-chloor-5-nitrofenyl)sulfoxide

36 g (0,1625 mol) 2-chloor-5-nitrobenzeensulfinezuur, bereid volgens voorbeeld VIII, werd omgezet in 2- 25 -chloor-5-nitrobenzeensulfinylchloride op de in voorbeeld III beschreven wijze. Dan werd dit vrijgemaakt uit benzeen en thionylchloride, verdund met 100 ml chloorbenzeen, waarna aan het mengsel 28,2 g aluminiumchloride onder roeren werd 30 toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 5 h bij 55°C geroerd en vervolgens op de in voorbeeld III beschreven wijze behandeld, behalve dat de verdunning met benzeen werd uitgevoerd slechts na uitgieten in water.

Hierbij werd 44 g van de gewenste verbinding 35 kregen.

Opbrengst : 86% van de theorie.

Smeltpunt : 142-144°C.

8500548

VOORBEELD XVI

(4-Ethoxy-3-nitrofenyl)-fenylsulfoxide

De procedure van voorbeeld VII werd herhaald, met dien verstande, dat als uitgangsmateriaal 4-ethoxy-3-nitro-
5 benzeensulfonylchloride werd gebruikt en hieruit natrium-4-ethoxy-3-nitrobenzeensulfinaat werd bereid op de in voorbeeld I beschreven wijze in een opbrengst van 70%, dat vervolgens op de in voorbeeld IV beschreven wijze verder werd behandeld.

10 De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 86%.

Smeltpunt : 119-121°C.

VOORBEELD XVII

1-(4-Broomfenyl)-4-(4-chloor-3-nitrofenylsulfinyl)-benzeen

15 De procedure, zoals beschreven in voorbeeld V, werd herhaald, met dien verstande, dat in plaats van tolueen 4-broom-bifenyl werd gebruikt. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 80%.

Smeltpunt : 173-175°C.

VOORBEELD XVIII

20

(4-Chloor-3-nitrofenyl)-4-methylthiofenylsulfoxide

De in voorbeeld V beschreven procedure werd herhaald, behalve, dat in plaats van tolueen thioanisol werd gebruikt.

VOORBEELD XIX

25 1-(4-Nitrofenyl)-4-(4-chloor-3-nitrofenylsulfinyl)-benzeen

De procedure van voorbeeld V werd herhaald, behalve dat tolueen werd vervangen door 4-nitro-bifenyl.

Hierbij werd de titelverbinding verkregen in een opbrengst van 50%.

30 Smeltpunt : 220-222°C.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van nitrodiarylsulf-
oxiden met formule 1 van het formuleblad, waarin
R¹ halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen is,
R² waterstof, halogeen, alkyl met 1-6 koolstofatomen,
5 alkoxy met 1-6 koolstofatomen, of fenyl of fenyl-
thio eventueel gesubstitueerd door een of meer ge-
lijke of verschillende halogeen(halogenen) en/of
nitrogroep(en), voorstelt,
m e t h e t k e n m e r k, dat een arylsulfonylhalogenide
10 met formule 2 van het formuleblad, waarin
R¹ de bovenvermelde betekenis heeft, en
X¹ halogeen is,
wordt gereduceerd met een alkalimetaalsulfiet, waarna het
verkregen arylsulfinaat met formule 3 van het formuleblad,
15 waarin
R¹ de bovenvermelde betekenis heeft, en
M een alkalimetaal is,
wordt behandeld met een zuur, waarna het verkregen arylsul-
finezuur met formule 4 van het formuleblad, waarin R¹ de
20 bovenvermelde betekenis heeft, of het arylsulfinaat met for-
mule 3 van het formuleblad, waarin R¹ en M de bovenvermelde
betekenissen hebben, wordt behandeld met een halogenerings-
middel, waarna het nieuwe arylsulfinylhalogenide met formule
5 van het formuleblad, dat hierbij is verkregen, en waarin
25 R¹ de bovenvermelde betekenis heeft, en
X² halogeen is,
wordt omgezet met een benzeenderivaat met formule 6 van het
formuleblad, waarin R² de bovenvermelde betekenissen heeft.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-
30 m e r k, dat tijdens de reductie 1,1 tot 4 mol van een al-
kalimetaalsulfiet wordt gebruikt op 1 mol arylsulfonylhalo-
genide met formule 2 van het formuleblad, waarin R¹ en X¹ de
in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t
35 k e n m e r k, dat de reductie van een arylsulfonylhaloge-
nide met formule 2 van het formuleblad, waarin R¹ en X¹ de
in conclusie 1 vermelde betekenissen hebben, wordt uitge-
voerd bij 20-50°C.

8500548

4. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de reductie van een arylsulfonylhalogenide met formule 2 van het formuleblad, waarin R^1 en X^1 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, wordt uitgevoerd in een enigszins alkalisch medium.

5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het arylsulfinaat met formule 3 van het formuleblad, waarin R^1 en M de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, wordt behandeld met een overmaat van een sterk mineraal zuur.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het arylsulfinylhalogenide met formule 5 van het formuleblad, waarin R^1 en X^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, wordt omgezet met het benzeenderivaat met formule 6 van het formuleblad, waarin R^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis heeft, na elimineren van de overmaat halogeneringsmiddel zonder isoleren.

7. Werkwijze volgens conclusie 1 of conclusie 6, met het kenmerk, dat in de reactie van een arylsulfinylhalogenide met formule 5 van het formuleblad, waarin R^1 en X^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, met een benzeenderivaat met formule 6 van het formuleblad, waarin R^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen heeft, als Lewis-zuur 1,1-1,8 mol aluminiumchloride op 1 mol arylsulfinylchloride wordt gebruikt.

8. Werkwijze volgens conclusies 1, 6 en 7, met het kenmerk, dat de reactie van een arylsulfinylhalogenide met formule 5 van het formuleblad, waarin R^1 en X^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, met een benzeenderivaat met formule 6 van het formuleblad, waarin R^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen heeft, wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en 80°C .

9. Werkwijze voor de bereiding van farmaceutische preparaten, met het kenmerk, dat een nitrodiarylsulfoxide met formule 1 van het formuleblad, waarin R^1 en R^2 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben, wordt omgezet met ten minste één gebruikelijke farmaceutische drager en/of ander toevoegsel.

10. Nitrodiarylsulfoxiden met formule 1 van het formuleblad, waarin

8500548

- R¹ halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen voorstelt,
R² waterstof, halogeen, alkyl met 1-6 koolstofatomen,
alkoxy met 1-6 koolstofatomen, of fenyl of fenyl-
thio eventueel gesubstitueerd door een of meer ge-
5 lijke of verschillende halogeen(halogenen) en/of
nitrogroep(en) voorstelt.
11. Verbinding gekozen uit de volgende groep verbindin-
gen:
fenyl-(4-chloor-3-nitrofenyl)sulfoxide,
10 (4-chloor-3-nitrofenyl)-4-methylfenylsulfoxide,
(4-chloor-3-nitrofenyl)-4-chloorfenylsulfoxide,
fenyl-(4-methoxy-3-nitrofenyl)sulfoxide,
fenyl-(2-chloor-5-nitrofenyl)sulfoxide,
(4-chloor-3-nitrofenyl)-4-bifenylylsulfoxide,
15 (4-chloor-3-nitrofenyl)-4-methoxyfenylsulfoxide,
(4-chloor-3-nitrofenyl)-4-fluorfenylsulfoxide,
4-broomfenyl-(4-chloor-3-nitrofenyl)sulfoxide,
4-chloorfenyl-(2-chloor-5-nitrofenyl)sulfoxide,
(4-ethoxy-3-nitrofenyl)-fenylsulfoxide,
20 1-(4-broomfenyl)-4-(4-chloor-3-nitrofenylsulfinyl)benzeen,
1-(4-nitrofenyl)-4-(4-chloor-3-nitrofenylsulfinyl)benzeen,
4-7(4-chloor-3-nitrofenylthio)-fenyl7-(4-chloor-3-nitro-
fenyl)sulfoxide.
12. Farmaceutisch preparaat, m e t h e t k e n-
25 m e r k, dat dit als werkzaam bestanddeel ten minste één
verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R¹ en
R² de in conclusie 10 gedefinieerde betekenissen hebben, be-
vat naast farmaceutische dragers en/of excipiëntia.
13. Pesticidepreparaat, m e t h e t k e n m e r k,
30 dat dit als werkzaam bestanddeel een nitrodiarylsulfoxide
met formule 1 van het formuleblad, waarin
R¹ halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen is,
R² waterstof, halogeen, alkyl met 1-6 koolstofatomen,
alkoxy met 1-6 koolstofatomen, of fenyl of fenyl-
35 thio eventueel gesubstitueerd door een of meer ge-
lijke of verschillende halogeen (halogenen) en/of
nitrogroep(en),
bevat vermengd met een of meer vaste en/of vloeibare drager
en eventueel andere toevoegsels.

85 0 0 5 4 8

14. Preparaat volgens conclusie 13, m e t h e t
k e n m e r k, dat dit als werkzaam bestanddeel een verbin-
ding met formule 1 van het formuleblad, waarin R^1 en R^2 de
in conclusie 13 gedefinieerde betekenissen hebben, bevat in
5 een hoeveelheid van 0,1-95 gew.%.

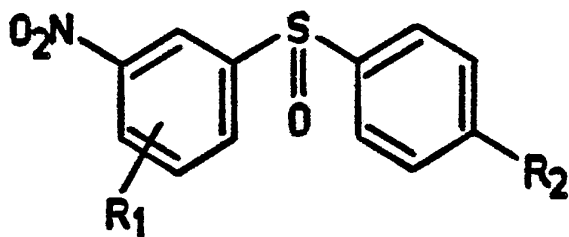
15. Werkwijze voor de bereiding van arylsulfinylhalo-
geniden met formule 5 van het formuleblad, waarin
 R^1 halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen is,
 R^2 halogeen voorstelt,
10 m e t h e t k e n m e r k, dat een arylsulfonylhalogenide
met formule 2 van het formuleblad, waarin R^1 de eerder ge-
definieerde betekenis heeft,
 X^1 halogeen is,
wordt gereduceerd met een alkalimetaalsulfiet, gevolgd door
15 hydrolyseren van het hierbij verkregen arylsulfinaat met
formule 3 van het formuleblad, waarin
 R^1 de bovenvermelde betekenis heeft en
M een alkalimetaalatoom voorstelt,
gevolgd door omzetting van het arylsulfinezuur met formule 4
20 van het formuleblad, waarin R^1 de bovenvermelde betekenis
heeft, of het arylsulfinaat met formule 3 van het formule-
blad, waarin R^1 en M de bovenvermelde betekenissen hebben,
met een anorganisch zuurchloride.

16. Verbindingen met formule 5 van het formuleblad,
25 waarin
 R^1 halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen voorstelt,
 X^2 halogeen is.

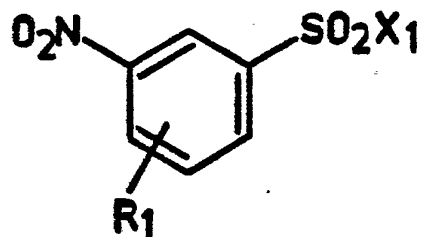
17. Werkwijze voor de behandeling van mammalia, waar-
onder mensen, m e t h e t k e n m e r k, dat een thera-
30 peutisch werkzame hoeveelheid van een nitrodiarylsulfoxide
met formule 1 van het formuleblad, waarin
 R^1 halogeen of alkoxy met 1-6 koolstofatomen is,
 R^2 waterstof, halogeen, alkyl met 1-6 koolstofatomen,
alkoxy met 1-6 koolstofatomen, of fenyl of fenyl-
35 thio eventueel gesubstitueerd door een of meer ge-
lijke of verschillende halogeen (halogenen) en/of
nitrogroep(en),
wordt toegediend.

8500548

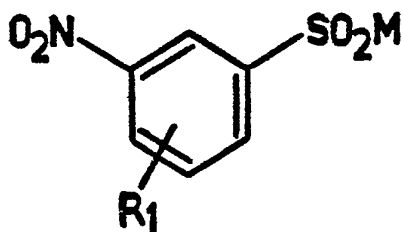
1



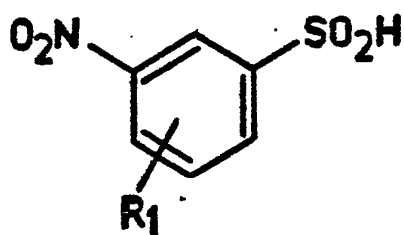
2



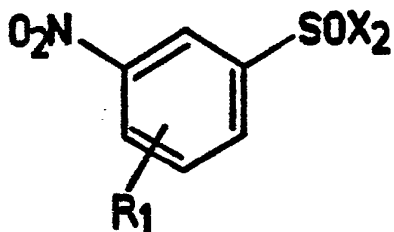
3



4



5



6

